



Universidad
Zaragoza



Trabajo Fin de Grado

“MODELOS FUNCIONALES PARA LA ACTIVACIÓN DEL OXÍGENO”

Autora: **Arantzazu Letona Elizburu**

Directora: Cristina Tejel Altarriba

25 de Junio de 2020

Realizado en:

Departamento de Química Inorgánica (Facultad de Ciencias, Instituto de Síntesis Química y
Catálisis Homogénea)

Grupo de investigación: Arquitectura Molecular Inorgánica y Aplicaciones

CRISTINA TEJEL ALTARRIBA, Investigador Científico en el Instituto de Síntesis Química y Catálisis Homogénea (centro mixto CSIC-Universidad de Zaragoza)

CERTIFICA: Que el presente trabajo titulado 'MODELOS FUNCIONALES PARA LA ACTIVACIÓN DEL OXÍGENO' ha sido realizado en el departamento de Química Inorgánica de la Facultad de Ciencias de la universidad de Zaragoza bajo su dirección, y autoriza su presentación como Trabajo Fin de Grado dentro del Grado de Química de la Universidad de Zaragoza.

En Zaragoza, a 25-junio-2020

Fdo.: Dr. Cristina Tejel

RESUMEN

Debido a la gran importancia que presenta la formación de enlaces carbono-oxígeno en distintos ámbitos y aplicaciones tanto químicas como cotidianas, en este trabajo se han estudiado una variedad de reacciones del peróxido complejo $[\text{Ir}(\text{pic})(\text{O}_2)(\text{cod})]$ con el objetivo de funcionalizar la olefina 1,5-ciclooctadieno (cod) para dar productos con la estereoquímica *endo*. Como los alcoholes de configuración *exo* se forman como consecuencia de la protonación de un intermedio superóxido- Ir^{II} , se ha investigado si el resultado de la protonación del peróxido- Ir^{III} da lugar a los alcoholes *endo*. Las reacciones se han llevado a cabo utilizando agua y ácido picolínico (Hpic) y se ha observado que, efectivamente, en esas reacciones se forman fundamentalmente el alcohol *endo*- $[\text{Ir}(\text{pic})_2(\text{HOC}_8\text{H}_{12})]$ y la cetona $[\text{Ir}(\text{pic})_2(\text{OC}_8\text{H}_{11})]$. En la búsqueda de una alternativa para obtener mayoritariamente el alcohol de configuración *endo* se ha comprobado que el orden en el que se añaden los reactivos Hpic y agua influye en la proporción de los productos. Por ello, se han realizado distintos ensayos variando las condiciones de reacción tales como la cantidad de agua empleada, la adición del ácido picolínico en un único paso o en dos, etc. Además, se ha utilizado el complejo isotópicamente marcado con ^{18}O para confirmar por HRMS que el átomo de oxígeno en estos productos procede del peróxido, lo que indica que las reacciones se producen por un mecanismo de esfera interna.

ABSTRACT

Due to the importance of the carbon-oxygen bond formation in different areas and in chemical and daily applications of oxygenated compounds, we have studied in this work a variety of reactions aimed to obtain alcohols with an *endo* configuration from the functionalization of 1,5-cyclooctadiene (cod) in the complex $[\text{Ir}(\text{pic})(\text{O}_2)(\text{cod})]$. Since alcohols with an *exo* configuration result from the protonation of an intermediate superoxide- Ir^{II} entity, protonation reactions of the redoxomer peroxide- Ir^{III} complex have been evaluated as potential approaches to alcohols with an *endo*-configuration. Water and picolinic acid (Hpic) have been used in these reactions, which fundamentally give the alcohol *endo*- $[\text{Ir}(\text{pic})_2(\text{HOC}_8\text{H}_{12})]$ and the ketone $[\text{Ir}(\text{pic})_2(\text{OC}_8\text{H}_{11})]$.

In the study of alternatives to obtain the alcohol of *endo* configuration as the major product, we have found that the order in which the reagents Hpic and water are added influences the proportion of the products. Moreover, we have carried out different tests varying the reaction conditions such as the amount of water used, the addition of picolinic acid in one or two steps, etc. In addition, the isotopically ^{18}O -labelled complex has been used to confirm that the oxygen atom in these products comes from the peroxide by HRMS, which indicates these reactions occur through an inner-sphere mechanism.

ÍNDICE

Resumen/Abstract

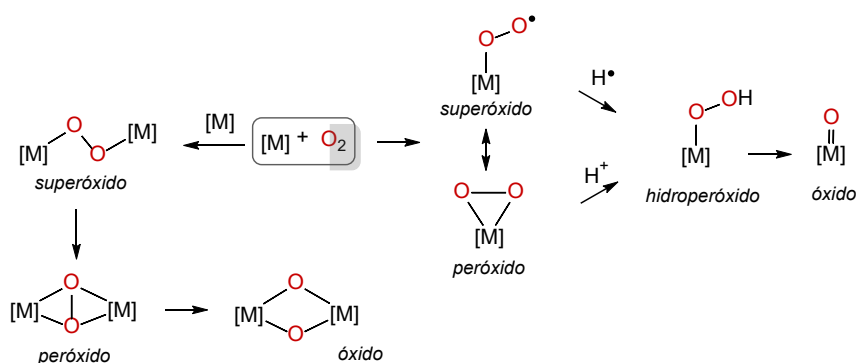
I. Introducción.....	1
II. Objetivos.....	7
III. Resultados y discusión.....	8
III-1.- Preparación de los productos de partida.....	8
III-2.- Reactividad de $[\text{Ir}(\text{pic})(\text{O}_2)(\text{cod})]$ (4) con ácido picolínico y agua.....	12
Antecedentes.....	12
Reacciones de $[\text{Ir}(\text{pic})(\text{O}_2)(\text{cod})]$ (4) con Hpic en agua.....	13
Reacciones de $[\text{Ir}(\text{pic})(\text{O}_2)(\text{cod})]$ (4) en agua con Hpic.....	14
Reacciones de $[\text{Ir}(\text{pic})(\text{O}_2)(\text{cod})]$ (4) en agua con HBF ₄ y Kpic.....	16
Comentarios sobre las reacciones $[\text{Ir}(\text{pic})(\text{O}_2)(\text{cod})]$ (4) en agua con Hpic.....	17
IV. Parte experimental.....	19
V. Conclusiones.....	23
VI. Bibliografía.....	24

I. INTRODUCCIÓN

Los compuestos que contienen enlaces carbono-oxígeno tales como ésteres, éteres, alcoholes, fenoles, epóxidos, glicoles etc son de gran importancia tanto por su uso cotidiano como por su aplicación en síntesis orgánicas o en el ámbito de la química médica y farmacéutica. En particular, la formación de estos enlaces a partir de hidrocarburos derivados del petróleo representa un reto para los químicos preparativos.¹

Desde una perspectiva sintética, junto con las conocidas síntesis orgánicas a nivel estequiométrico,² otras alternativas se basan en la oxidación catalítica de hidrocarburos utilizando complejos metálicos como catalizadores.³ En estas reacciones, el oxígeno es el reactivo ideal ya que es barato y no-contaminante. Sin embargo, la dificultad para controlar su reactividad en un amplio rango de sistemas sintéticos hace que el desarrollo de nuevos complejos metal-oxígeno capaces de llevar a cabo oxifuncionalizaciones quimioselectivas continúe siendo uno de los mayores retos en química.⁴ Ello es debido fundamentalmente a la naturaleza triplete del oxígeno que inhibe la reacción directa con la mayor parte de los sustratos orgánicos (de estado fundamental singlete). En consecuencia, las barreras cinéticas y de espín deben de circunvalarse en aras de utilizar el oxígeno en este tipo de reacciones, lo que en general se lleva a cabo por coordinación a un metal de transición.⁵

En términos generales, el proceso de activación reductora de oxígeno requiere una serie de etapas elementales en las que se encuentran implicados una amplia gama de intermedios. No obstante, la hipótesis mecanicista comúnmente aceptada en el caso de metales de la mitad de la serie de transición se muestra en el esquema 1.



Esquema 1. Diversos intermedios en la activación reductora de oxígeno.

La unión de la molécula de oxígeno al centro metálico suele ir asociada a la reducción del mismo en un electrón para dar lugar a un complejo de tipo superóxido. A continuación, una reacción de transferencia interna de un electrón lo transforma en un ligando peróxido. Nótese que los compuestos superóxido y peróxido pueden considerarse isómeros de valencia o redoxómeros ya que sólo se diferencian en la distribución interna de electrones. La ruptura del enlace O–O requiere, en general, la participación de un átomo de hidrógeno (desde el superóxido-complejo) o de un protón (desde el peróxido-complejo) lo que da lugar a hidroperoxido-derivados. Sobre ellos, la ruptura homo- o heterolítica de dicho enlace conduce

al óxido correspondiente.⁶ En la versión dinuclear, los intermedios son complejos de tipo superóxido, peróxido u óxido puente a dos metales.

Otra alternativa de gran interés para la formación de enlaces carbono–oxígeno se basa en las reacciones de olefinas con agua/alcoholes (o sus correspondientes aniones hidróxido/alcóxidos), en las que se produce el ataque nucleofílico del reactivo a la olefina. Aunque se trata de reacciones aparentemente sencillas requieren que la olefina, fundamentalmente rica en electrones, disminuya su nucleofilia para ser susceptible de ataques nucleofílicos, lo cual puede conseguirse mediante su coordinación a un metal de transición.⁷

Este proceso se basa en la cesión y la retrocesión de carga electrónica entre un metal y un ligando aceptor- π , produciéndose así un efecto sinérgico, que se explica por el modelo Dewar-Chatt-Duncanson⁸ representado en la figura 1.

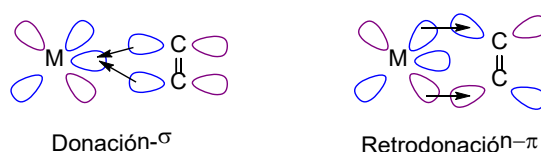
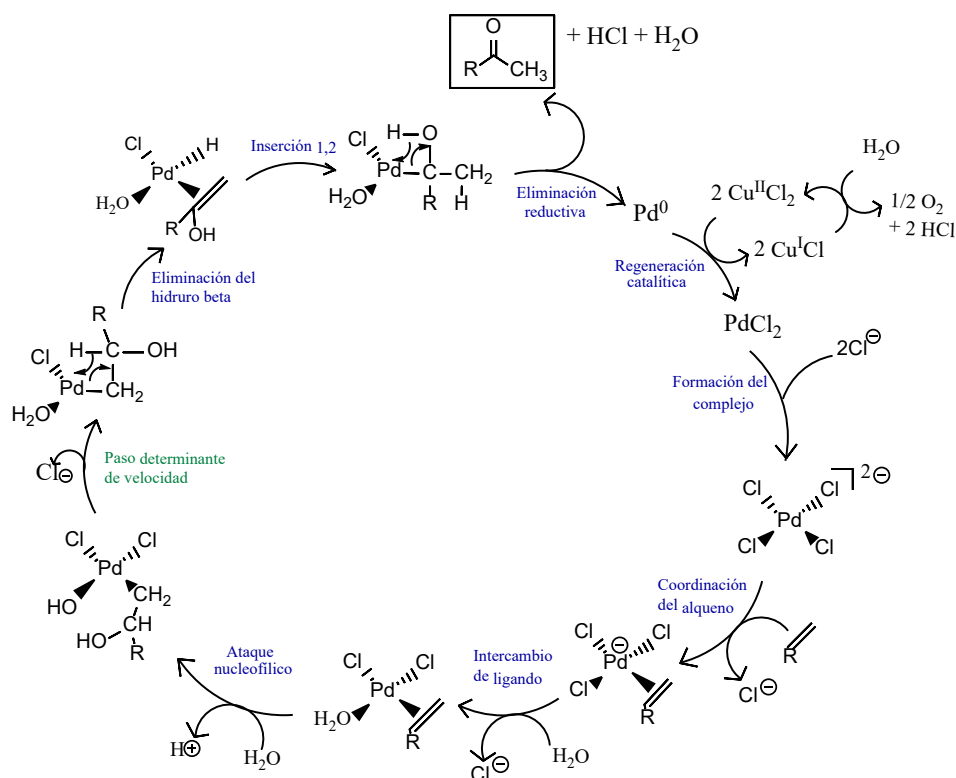


Figura 1. Efecto sinérgico entre un metal y un ligando aceptor- π .

La olefina es un aceptor- π fuerte y un dador- σ débil. Por tanto, el alqueno desde los orbitales π cede densidad electrónica a un orbital d vacío del metal (donación σ) y a su vez, el metal retrodona electrones a partir de un orbital d lleno a los orbitales π -antienlazantes de la olefina (retrodonación π); esto es debido a que las olefinas son débilmente básicas y se necesita una contribución enlazante para estabilizar el complejo. Ambos efectos tienden a reducir el orden de enlace carbono-carbono, elongando la distancia de dicho enlace y disminuyendo la nucleofilia de la olefina, de forma que se incrementa la reactividad del alqueno frente a electrófilos y especialmente nucleófilos.

Un proceso de gran importancia que se basa en esta filosofía es el proceso de Wacker,^{9,10} que permite transformar olefinas en las correspondientes cetonas mediante catalizadores de paladio que requieren la presencia de un cocatalizador.

El mecanismo del proceso de Wacker está representado en el esquema 2. Primeramente, el alqueno se coordina a la sal de paladio (II), se activa y en esa etapa uno de los cloruros es reemplazado por agua. A continuación, tiene lugar el ataque nucleofílico del hidróxido, procedente de una molécula de agua, que puede darse tanto en *syn* como en *anti* dependiendo de las condiciones de reacción empleadas. En la etapa posterior, que es el paso que determina la velocidad, uno de los cloruros deja de estar coordinado al metal formando así una vacante. Después, se produce la eliminación del hidruro que se encuentra en posición β , migrando éste a la vacante que presenta el metal, obteniéndose así el enol y luego le sigue una inserción conocida como inserción-1,2. Por último, se produce la eliminación reductiva dando lugar a la cetona correspondiente, HCl, H₂O y reduciendo el paladio al estado de oxidación 0.



Esquema 2. Mecanismo del proceso de Wacker.

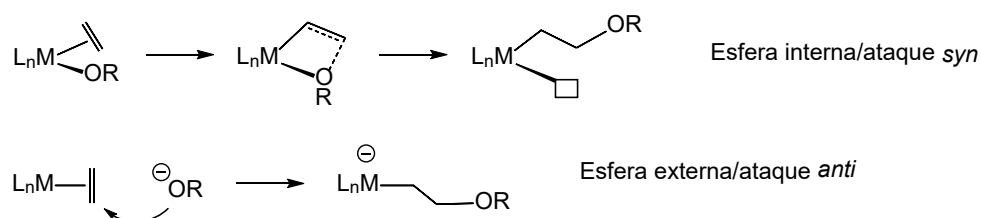
En todo este proceso es necesario un cocatalizador de cobre para reoxidar el Pd(0) a Pd(II) in situ, mediante la reducción de Cu(II) a Cu(I) . Para mantener el sistema catalítico activo es necesario el uso de un agente oxidante como el oxígeno molecular, un peróxido o la benzoquinona, que se encarga de la reoxidación de Cu(I) a Cu(II) . En la investigación de este proceso se han ido estudiando nuevas variantes debido a que requiere grandes cantidades de sales de cobre y se limita a las olefinas terminales. En esta búsqueda de alternativas, se ha hecho uso de otros oxidantes como los peróxidos¹¹ o los nitratos,¹² otros cocatalizadores o métodos catalíticos sin presencia de cobre.¹³

En una de estas vías, se descubrió que los catalizadores de paladio con contraiones no coordinados permitían el uso de un ligando básico de Lewis para promover eficientemente las reacciones de oxidación de estirenos, por ejemplo cuando se utiliza *tert*-butilhidroperóxido (TBHP).¹¹ Este descubrimiento condujo al desarrollo mecanicista de una reacción de Wacker catalizada por un complejo de paladio con un ligando bidentado. Este tipo de ligando puede prohibir la coordinación de heteroátomos alílicos, permitiendo de ese modo la aplicación del proceso de Wacker a sustratos que en condiciones clásicas presentan dificultades.

En otro de los estudios se desarrolló un sistema catalítico de tipo Wacker modificado con nitrito¹² para observar la capacidad de reversión en la selectividad (Markovnikov o *anti*-Markovnikov) en alquenos alifáticos. Por lo tanto, se intentó evaluar si los grupos funcionales básicos de oxígeno de Lewis interfieren o mejoran la selectividad hacia la obtención de aldehído. Se confirmó que la oxidación de Wacker modificada con nitrito es compatible con métodos asimétricos bien establecidos y que proporciona una ruta fácil para la preparación de aldehídos a partir de alquenos oxigenados.

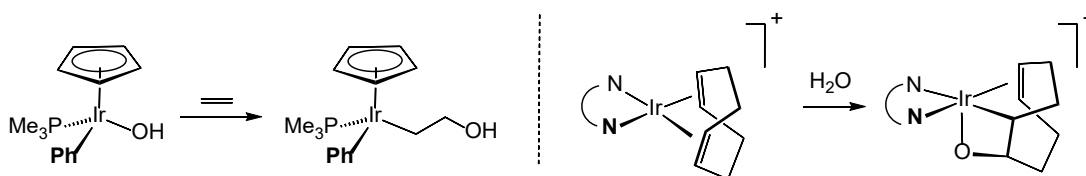
Asimismo se ha desarrollado un proceso de tipo Wacker en el cual hay ausencia de cobre.¹³ Consiste en una reacción de una olefina interna electrodeficiente, que son compuestos extremadamente no reactivos hacia la oxidación, con PdCl_2 , N,N-dimetilacetamida (DMA) como solvente, H_2O y bajo atmósfera de O_2 . Como resultado se obtuvo una mezcla de productos con el grupo metóxido y la cetona deseada. Con el objetivo de incrementar la selectividad hacia la obtención del producto cetónico, se continuaron investigando nuevas alternativas hasta que se obtuvo un sistema catalítico altamente eficiente para la oxidación aeróbica de olefinas deficientes en electrones constituido por PdCl_2 , DMA, MeOH y TsOH, con selectividades del 99%.

Respecto de la estereoquímica de la reacción, actualmente hay dos vías comúnmente aceptadas para describir la formación de un nuevo enlace carbono-oxígeno: la inserción migratoria de una olefina coordinada en un enlace M-OH/OR y el ataque nucleofílico externo de $\text{H}_2\text{O}/\text{OH}^-$ (o ROH/RO^-) en la olefina coordinada (esquema 3). El primero (esfera interna o ataque *syn*) produce productos *endo*, mientras que el último (esfera externa o ataque *anti*) da lugar a los derivados *exo*.¹⁴



Esquema 3. Mecanismos de esfera interna y externa.

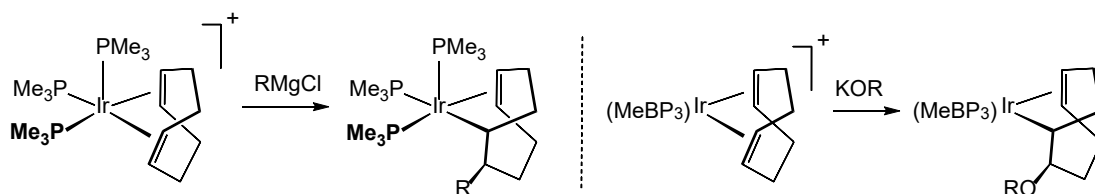
En este contexto, los complejos de iridio han sido muy poco explorados si bien se han descrito los ejemplos que se comentan a continuación. Así, en el caso de las reacciones del complejo $[\text{Ir}(\text{C}_5\text{Me}_5)(\text{PMe}_3)(\text{Ph})(\text{OH})]$ con etileno (esquema 4, izda) se ha observado una aparente reacción de inserción de la olefina en el enlace Ir-OH para dar lugar a $[\text{Ir}(\text{C}_5\text{Me}_5)(\text{PMe}_3)(\text{Ph})(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})]$,¹⁵ y más recientemente, el grupo de Bera¹⁶ ha descrito la formación de un enlace C-O mediante el ataque *syn* de un grupo -OH coordinado a iridio a una de las olefinas de 1,5-ciclooctadieno (cod) que da lugar a un complejo de tipo 1-irida-2-oxetano (esquema 4, dcha).



Esquema 4. Reacciones de inserción de olefinas en enlaces Ir-OH. N-N = 1,8-naftiridinas.

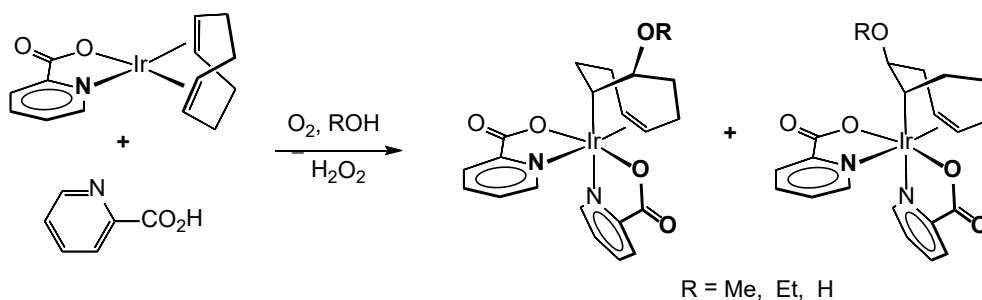
Respecto al estudio de los ataques *anti*, los complejos de tipo 2-R-ciclooct-5-enil han sido preparados a partir de reacciones entre carbaniones (como el RMgCl) y $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{PMe}_3)_3]\text{Cl}$ (esquema 5, izda). Como se representa a continuación, una de las olefinas es atacada por el RMgCl , de manera que pasa a formarse un enlace sencillo entre el carbono y R, donde este

último es un bencilo o un alilo. Sin embargo, los complejos análogos con 2-indenilciclooct-5-enil se preparan directamente mediante la adición de trimetilfosfano al complejo $[\text{Ir}(\text{cod})(\eta^5\text{-indenil})]$.¹⁷ También se han llevado a cabo ataques nucleofílicos de alcóxidos de sodio/potasio en unos pocos complejos catiónicos, como el $[\text{Ir}(\text{bipy})(\text{cod})(\text{fumarónitrilo})]\text{Cl}$ ($\text{bipy}=2,2'$ -bipyridine) estudiado por Camus¹⁸ y $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{MeBP}_3)]\text{Cl}$ ($\text{MeBP}_3=\text{MeC}\{\text{CH}_2\text{PPh}_2\}_3$ (esquema 5, dcha) descrito por Caulton.¹⁹ En esta última reacción, el alcóxido ataca a una de las olefinas del ciclooctadieno, provocando así la transformación de la olefina en un enlace sencillo carbono-oxígeno con un grupo alcóxido.



Esquema 5. Ataques *anti* a olefinas coordinadas al iridio.

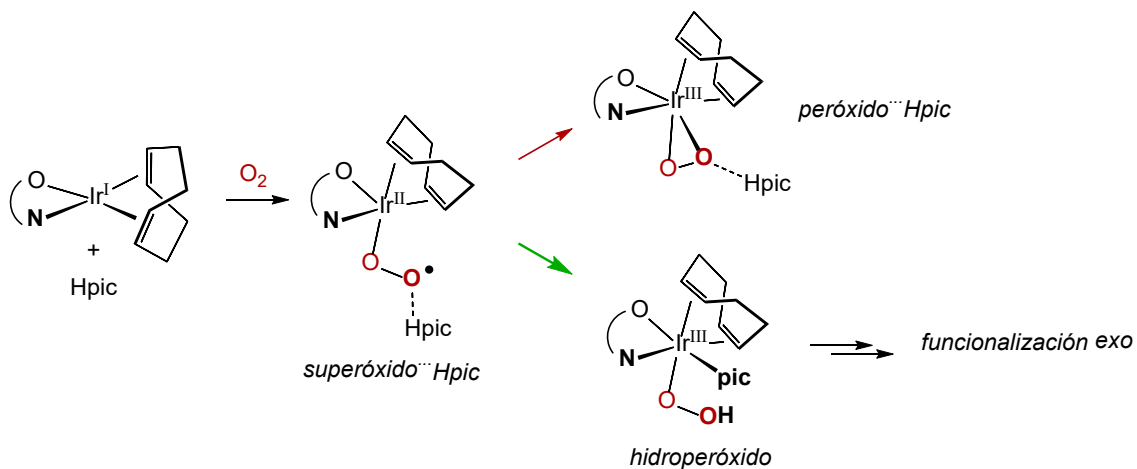
En este contexto, el grupo de investigación en el que he llevado a cabo el presente Trabajo Fin de Grado había encontrado que el complejo de iridio(I) $[\text{Ir}(\text{pic})(\text{cod})]$ (Hpico = ácido picolínico) era susceptible de reaccionar con alcoholes en presencia de un mol adicional de ácido picolínico y aire para dar lugar a los complejos de iridio(III) *exo*- $[\text{Ir}(\text{pic})_2(\text{RO-cod})]$ que se recogen en el esquema 6. En el mismo sentido, si la reacción se lleva a cabo utilizando una mezcla acetona/agua como disolvente el resultado es mayoritariamente el alcohol correspondiente *exo*- $[\text{Ir}(\text{pic})_2(\text{HO-cod})]$.²⁰



Esquema 6. Reacción de $[\text{Ir}(\text{pic})(\text{cod})]$ con alcoholes/agua en presencia de ácido picolínico y oxígeno.

Se trata de una reacción compleja en la que además de la oxidación de iridio(I) a iridio(III) tiene lugar la coordinación del picolinato adicional y, más interesantemente, la funcionalización de la olefina mediante la formación de un enlace carbono-oxígeno con un grupo alcóxido o hidróxido. Resulta interesante indicar que la reacción tiene lugar con la liberación de peróxido de hidrógeno, donde los dos electrones para la reducción de oxígeno a O_2^{2-} los proporciona el iridio en su oxidación de iridio(I) a iridio(III) y los dos protones necesarios provienen: uno del ácido picolínico y el otro del alcohol. Además, el grupo alcóxido o hidróxido se encuentra en una configuración *exo*, lo que sugiere un ataque nucleofílico del alcohol al intermedio catiónico $[\text{Ir}(\text{pic})_2(\text{cod})]^+$, que fue preparado y caracterizado por métodos alternativos.

El estudio mediante cálculos DFT de la reacción $[\text{Ir}(\text{pic})(\text{cod})]$ con oxígeno en presencia de ácido picolínico (Hpic) reveló que la especie intermedia que dirige la selectividad de la reacción hacia los isómeros *exo* es un complejo de tipo hidroperoxido (esquema 7).



Esquema 7. Perfil de los primeros pasos de la reacción de $[\text{Ir}(\text{pic})(\text{cod})]$ con O_2 en presencia de Hpic calculado mediante DFT.

En otras palabras, tras la coordinación de oxígeno a $[\text{Ir}(\text{pic})(\text{cod})]$ y transferencia de un electrón del iridio al oxígeno, el superóxido- Ir^{II} resultante prefiere evolucionar hacia el hidroperoxido en lugar de experimentar la transferencia de un segundo electrón que conduce al peróxido.

II. OBJETIVOS

Como se acaba de comentar, la clave para la estereoquímica *exo* en la funcionalización de 1,5-ciclooctadieno en el complejo $[\text{Ir}(\text{pic})(\text{cod})]$, se debe a la participación clave de un superóxido- Ir^{II} , que evoluciona al hidroperóxido indicado en el esquema 7. En este contexto, el objetivo científico del presente trabajo fue el análisis de la respuesta del peróxido- Ir^{III} , $[\text{Ir}(\text{pic})(\text{O}_2)(\text{cod})]$, frente a ataques nucleofílicos de agua, tanto en lo que se refiere a los productos a que diese lugar como a la estereoquímica de los mismos.

Dado que en la reacción original anteriormente comentada, el complejo $[\text{Ir}(\text{pic})(\text{cod})]$ se trata directamente con todos los reactivos que intervienen: oxígeno, ácido picolínico y agua, se planteó un estudio más metodológico en el que primero se hiciese reaccionar $[\text{Ir}(\text{pic})(\text{cod})]$ con oxígeno y posteriormente con ácido picolínico y agua o viceversa.

En lo que respecta a los objetivos pedagógicos, éstos han sido los siguientes:

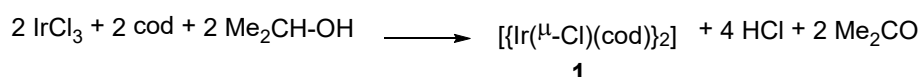
1. Afianzamiento y reforzamiento de los conocimientos adquiridos durante el grado de Química. En particular, los relacionados con química organometálica y catálisis homogénea.
2. Aprendizaje de las técnicas de síntesis y de purificación en el ámbito de la química inorgánica. Entre ellas destacan la utilización de la línea de vacío para la preparación de complejos sensibles al aire, la separación de productos mediante filtración, decantación y centrifugación, y purificación mediante técnicas de cristalización.
3. Uso, análisis e interpretación de las técnicas de caracterización. En particular, la interpretación de espectros ^1H RMN, incluyendo el seguimiento de las reacciones por esta técnica y el análisis de los resultados alcanzados por espectrometría de masas, todos ellos realizados en programas informáticos específicos.
4. Conocimiento y aplicación de las medidas de seguridad que garanticen la protección de la salud humana y del medioambiente. Por ejemplo, se ha cambiado un disolvente descrito en la bibliografía por otro debido a los efectos negativos que puede producir éste en las personas.
5. Gestión de los residuos que se generan en un laboratorio de síntesis química.
6. Búsqueda bibliográfica, análisis de la misma y contextualización de la temática estudiada.

Hay que hacer notar, que el presente Trabajo Fin de Grado se inició como de tipo 1, de carácter experimental en el laboratorio. No obstante, y dadas las particulares circunstancias de confinamiento debido al Covid-19, esta parte no se ha podido realizar en su totalidad. Por ello, el estudio bibliográfico relacionado con la temática, que ha quedado plasmado en la Introducción, se ha ampliado para compensar en cierta medida esta circunstancia.

III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

III-1.- Preparación de los productos de partida

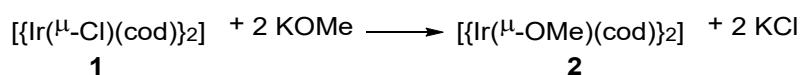
El primer producto preparado para la realización de este estudio ha sido el complejo dinuclear $[\{\text{Ir}(\mu\text{-Cl})(\text{cod})\}_2]$ (**1**). Se trata de un complejo de iridio(I) de configuración d^8 y geometría plano-cuadrada coordinado a la diolefina 1,5-ciclooctadieno (cod) y dos cloruros que actúan de puente entre los dos centro metálicos. Su preparación se ha llevado a cabo por reacción entre tricloruro de iridio (comercial) con la diolefina en una mezcla isopropanol-agua como se muestra en el esquema 8.



Esquema 8. Síntesis del complejo $[\{\text{Ir}(\mu\text{-Cl})(\text{cod})\}_2]$ (**1**).

Es una reacción de tipo redox en el cual se produce la reducción controlada del iridio, que pasa de un estado de oxidación Ir(III) a Ir(I), y a su vez el isopropanol actúa como reductor puesto que se oxida transformándose en acetona. Además, se adiciona carbonato de sodio al medio de reacción para neutralizar el cloruro de hidrógeno formado.

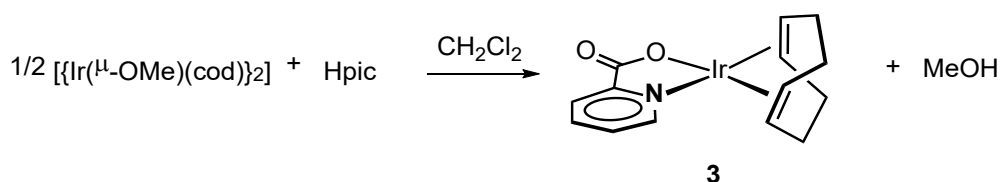
A continuación se llevó a cabo la reacción de $[\{\text{Ir}(\mu\text{-Cl})(\text{cod})\}_2]$ (**1**) con metóxido de sodio en metanol que da lugar al complejo análogo $[\{\text{Ir}(\mu\text{-OMe})(\text{cod})\}_2]$ (**2**) como indica el esquema 9.



Esquema 9. Síntesis del complejo $[\{\text{Ir}(\mu\text{-OMe})(\text{cod})\}_2]$ (**2**).

Se trata de una reacción de metátesis donde los cloruros puente son sustituidos por grupos metóxido. Además, dado que el complejo **2** es inestable al aire, se llevó a cabo utilizando atmósfera inerte (línea de vacío) y el cloruro de potasio formado se eliminó por filtración sobre kieselguhr de una suspensión en diclorometano donde el complejo **2** es soluble pero no el KCl.

El siguiente producto preparado ha sido el complejo mononuclear $[\text{Ir}(\text{pic})(\text{cod})]$ (**3**) el cual es fácilmente accesible por reacción de $[\{\text{Ir}(\mu\text{-OMe})(\text{cod})\}_2]$ (**2**) con ácido picolínico (Hpic) según se muestra en el esquema 10.



Esquema 10. Síntesis del complejo $[\text{Ir}(\text{pic})(\text{cod})]$ (**3**).

En esta reacción se produce la coordinación del átomo de nitrógeno de la piridina a los centros de iridio(I) que son electrónica- y coordinativamente insaturados (16 ev) en un proceso que además, va asociado a la ruptura de la entidad dinuclear, transferencia del protón de ácido picólico (Pka=1) al metóxido (que se libera como metanol) y coordinación al iridio del oxígeno del picolinato. A través de esta coordinación se forma un metalaciclo estable de cinco eslabones.

El complejo **3** se aisló como un sólido rojo cristalino con muy buenos rendimientos y la figura 2 muestra su espectro de ^1H RMN en CDCl_3 . En la región correspondiente a los protones aromáticos se observan cuatro señales de multiplicidad doblete, triplete, doblete y triplete y que se corresponden con los cuatro protones de la piridina.

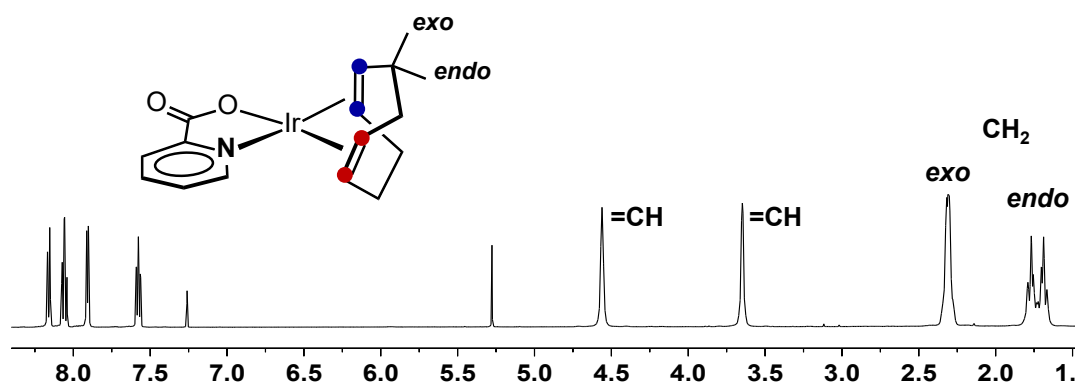


Figura 2. Espectro de ^1H RMN de $[\text{Ir}(\text{pic})(\text{cod})]$ (**3**) en CDCl_3 .

En lo que respecta a la diolefina 1,5-ciclooctadieno (cod, C_8H_{12}), los cuatro protones olefínicos dan lugar a dos señales diferenciadas (a $\delta = 4.56$ y 3.64 ppm), ya que la presencia de un plano de simetría (el plano molecular) hace que las dos 'mitades' de la diolefina (por encima y por debajo del plano) sean equivalentes. En consecuencia, se observa la señal debida a los dos protones olefínicos de la olefina *trans* a nitrógeno (en azul) y la señal correspondientes a los de la olefina *trans* a oxígeno (en rojo). Una situación similar se observa para los cuatro protones metilénicos *exo* y los cuatro *endo*, si bien los primeros se observan en una única señal.

No obstante, en disolventes coordinantes como acetonitrilo, su espectro de ^1H RMN reveló un proceso fluxional que hace equivalentes los cuatro protones olefínicos, los cuatro metilénicos *endo* y a los cuatro *exo*, ya que solo se observan tres señales (una para cada tipo de protón, figura 3), y que no puede detenerse a -40°C .

Este proceso dinámico puede racionalizarse considerando la participación de la especie pentacoordinada $[\text{Ir}(\text{pic})(\text{cod})(\text{NCMe})]$ (figura 3), en la que una sencilla *pseudorrotación* de Berry, seguida de la descoordinación de acetonitrilo, da lugar al complejo **3** en el que el ligando picolinato se encuentra girado 180° , lo que conduce a la equivalencia química de los cuatro protones olefínicos y de los cuatro *endo/exo* (figura 3).

La especie pentacoordinada $[\text{Ir}(\text{pic})(\text{cod})(\text{NCMe})]$ que se propone puede ser fácilmente explicada puesto que el complejo **3** es electrónica- y coordinativamente insaturado (16 ev).

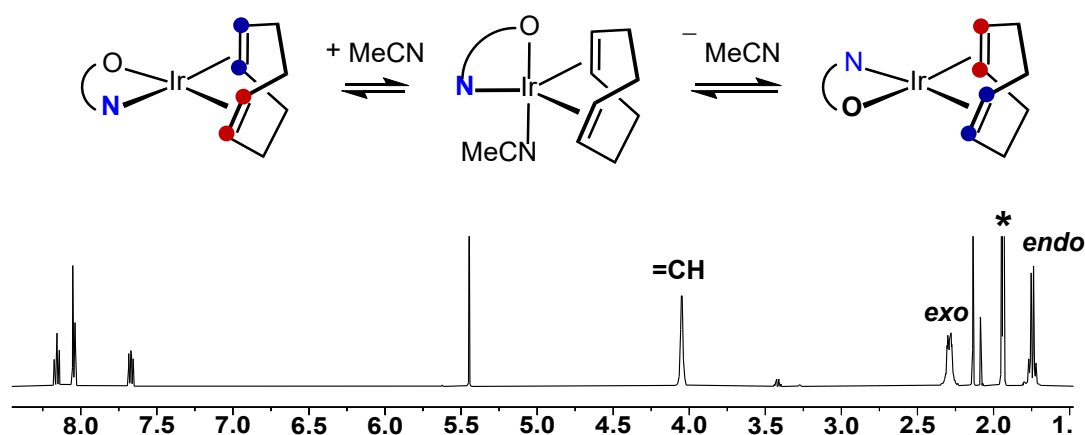
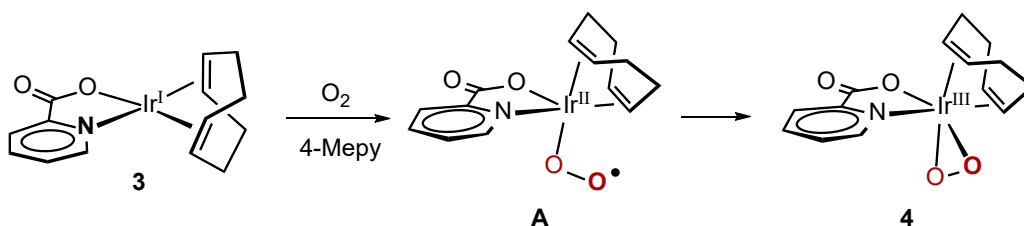


Figura 3. Espectro de ^1H RMN de $[\text{Ir}(\text{pic})(\text{cod})]$ (**3**) en CD_3CN .

Finalmente se llevó a cabo la preparación de $[\text{Ir}(\text{pic})(\text{O}_2)(\text{cod})]$ (**4**) mediante la reacción del complejo $[\text{Ir}(\text{pic})(\text{cod})]$ (**3**) con oxígeno en tolueno. La reacción requiere de la presencia de 4-metilpiridina (4-Mepy) para que el complejo **4** se forme con buenos rendimientos, si bien no hemos elucidado el papel que juega en la reacción ya que no se encuentra en el sólido aislado.



Esquema 11. Síntesis del peróxido complejo $[\text{Ir}(\text{pic})(\text{O}_2)(\text{cod})]$ (**4**).

Cabe destacar que en otros ensayos se había utilizado benceno como disolvente. Sin embargo, en este trabajo este compuesto fue sustituido por tolueno, debido a que hay estudios que confirman que el benceno provoca leucemia y probablemente otros cánceres hematológicos.²¹ El tolueno se utiliza en varias industrias como un reemplazo "seguro" para el benceno, ya que algunos ensayos realizados a trabajadores han revelado que la inhalación crónica de vapores de tolueno en concentraciones del orden de los valores máximos permitidos no aumenta significativamente la tasa de cambios cromosómicos.²²

En esta reacción, cuando se coordina la molécula de oxígeno al iridio, el metal se oxida en un electrón, de manera que pasa de un estado de oxidación +I a +II y se obtiene el superóxido $\text{Ir}(\text{II})-\text{O}_2^-$. Después el oxígeno no enlazado al iridio se coordina a él, oxida al metal a un estado de oxidación +III y se obtiene el peróxido **4**. Respecto a este proceso, se ha observado que el orden de enlace del O–O disminuye cuando el oxígeno molecular se coordina al metal, de manera que la longitud de dicho enlace se parece más a la del peróxido $\text{Ir}(\text{III})-\text{O}_2^{2-}$, y eso lleva a que el complejo formado presente una geometría octaédrica altamente distorsionada.²³

Según los cálculos teóricos por DFT²⁰ el peróxido **4** es +13.8 Kcal mol⁻¹ más estable que el superóxido intermedio **A**. Respecto de la termodinámica de la reacción, el peróxido **4** es 4.2 kcal mol⁻¹ más estable que los productos de partida: **3** + O₂.

Aunque el complejo **4** no es muy estable en disolución, sus disoluciones en CD₂Cl₂ a -40 °C son lo suficientemente estables como para permitir su estudio por RMN. En este caso, junto con las señales de los protones aromáticos de la piridina se observan claramente las cuatro señales multiplete correspondientes a los protones olefinicos del cod en su espectro de ¹H RMN (figura 4). Ello es debido a que el complejo **4** carece de simetría.

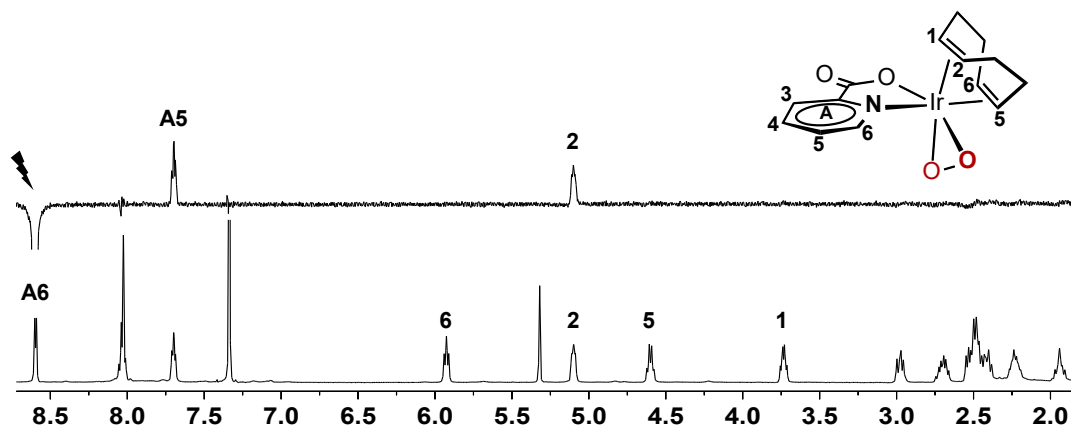


Figura 4. Espectro de ¹H RMN de [Ir(pic)(O₂)(cod)] (**4**) en CD₂Cl₂ a -40 °C.

Además, el registro del experimento selnOe irradiando el protón H^{A6} de ligando picolinato permitió la identificación de la resonancia correspondiente al protón olefínico H² próximo a él (figura 4), mientras que del espectro ¹H, ¹H-cosy se localizaron el resto de señales de ambos ligandos.

También se ha preparado el complejo isotópicamente marcado [Ir(pic)(¹⁸O₂)(cod)] (**4**-¹⁸O) para estudios posteriores que, en algunos casos, no pudieron realizarse por las particulares circunstancias relacionadas con la Covid-19 antes indicadas.

Como dato más interesante indicaremos que su espectro infrarrojo (ATR) muestra una banda a 815 cm⁻¹ correspondiente a la vibración de tensión ν(O-O), desplazada 48 cm⁻¹ respecto de la del complejo [Ir(pic)(cod)(O₂)] (**4**) (a 863 cm⁻¹). Este desplazamiento es el esperado de acuerdo con la relación ν(¹⁸O-¹⁸O) = ν(¹⁶O-¹⁶O) * [m_r(¹⁶O₂)/m_r(¹⁸O₂)]^{1/2} (m_r = masa reducida) que conduce a un valor calculado de 814 cm⁻¹ para (**4**-¹⁸O).

III-2.- Reactividad de $[\text{Ir}(\text{pic})(\text{O}_2)(\text{cod})]$ (**4**) con ácido picolínico y agua

Antecedentes

El punto de partida para este trabajo ha sido la reacción de $[\text{Ir}(\text{pic})(\text{cod})]$ (**3**) con oxígeno, ácido picolínico y agua, que da lugar fundamentalmente a los complejos *exo*- $[\text{Ir}(\text{pic})_2(\text{HOC}_8\text{H}_{12})]$ (**5a/5b**) como se ha comentado en la introducción. A modo ilustrativo, la figura 5 muestra una región seleccionada del espectro de ^1H RMN del crudo de la reacción donde se observa claramente como la olefina intacta (protones 5 y 6) da lugar a dos señales que aparecen a diferente desplazamiento químico según el grupo $-\text{OH}$ se encuentre a la derecha o a la izquierda. Así, en el caso del isómero marcado en rojo con el $-\text{OH}$ a la derecha, el protón 6 sale a bajo-campo (alto delta) mientras que en el caso del isómero marcado en azul, con el $-\text{OH}$ a la izquierda, el protón a bajo campo es el 5.

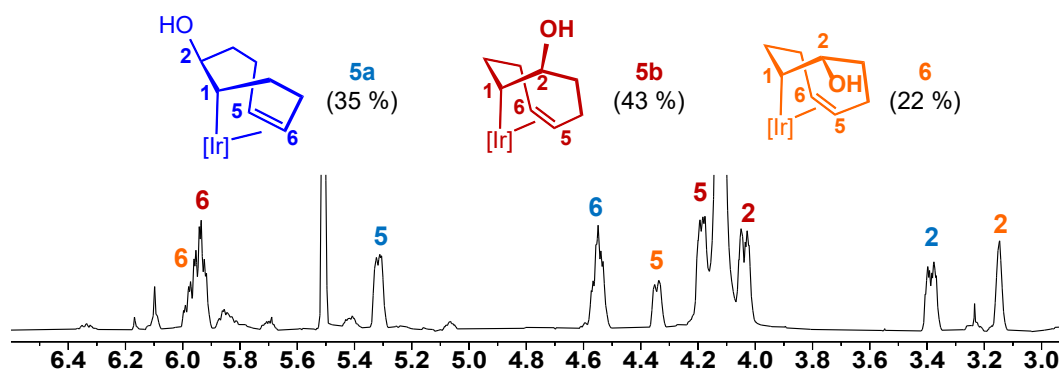


Figura 5. Región seleccionada del espectro de ^1H RMN ($\text{HDA}:\text{D}_2\text{O}$, 4:1) correspondiente al bruto de la reacción de $[\text{Ir}(\text{pic})(\text{cod})]$ (**2**)/Hpic con el oxígeno del aire.

En lo que respecta a la olefina hidroxilada, el espectro sólo muestra el protón 2, que resuena como un doblete de tripletes en ambos isómeros. Estos dos alcoholes *exo* representan el 78 % de la reacción.

La reacción va acompañada de la formación de un tercer compuesto que fue identificado como el alcohol *endo*- $[\text{Ir}(\text{pic})_2(\text{HOC}_8\text{H}_{12})]$ (**6**). La diferente configuración del grupo $-\text{OH}$ en **6** se aprecia en la forma de la señal correspondiente al protón 2, que aparece como un singlete ancho en este caso. Además, como su protón 6 resuena a bajo campo, la disposición general de los ligandos sobre el iridio es análoga a la que presenta el isómero **5b**, es decir, con el $-\text{OH}$ a la derecha.

Como se ha comentado en la Introducción, el resultado de esta reacción, que conduce mayoritariamente a los alcoholes de configuración *exo*, es consecuencia de la protonación del superóxido-complejo. En consecuencia, se decidió explorar el resultado de la protonación de su redoxómero (el peróxido complejo) en este contexto. Dado que las reacciones de $[\text{Ir}(\text{pic})(\text{O}_2)(\text{cod})]$ (**4**) con ácido picolínico se llevan a cabo en agua, la protonación de **4** puede realizarse a priori con el protón de Hpic o con el del agua, por lo que se diseñaron metodologías para controlar el agente que protona al complejo **4**.

Reacciones de $[\text{Ir}(\text{pic})(\text{O}_2)(\text{cod})]$ (**4**) con Hpic en agua

Para conseguir que el reactivo responsable de la protonación de **4** fuera el ácido picolínico se diseñaron dos estrategias relacionadas. En la primera se añadió agua a una mezcla sólida que contenía cantidades equimoleculares de **4** y Hpic, mientras que en la segunda se añadió una disolución de Hpic en agua al complejo **4** en estado sólido. Dada la mayor acidez del ácido picolínico ($\text{pK}_a = 1$) frente al agua ($\text{pK}_a = 14$) es de esperar que en estas condiciones el reactivo que lleve a cabo la protonación del complejo **4** sea el ácido picolínico. El resultado de estas dos experiencias fue análogo. A modo ilustrativo la figura 6 muestra el espectro de ^1H RMN del bruto de la reacción correspondiente a la primera experiencia tras dos días de reacción, momento en el que el espectro se mantiene invariante. En el mismo se observa que se han formado dos productos mayoritarios que representan el 87 % de la reacción. El producto mayoritario es el alcohol de configuración *endo* (54 %) mientras que el minoritario es la cetona (33 %), resultado de la deshidrogenación formal del alcohol. En este compuesto, uno de los protones unidos al carbono-3 se encuentra desplazado a alto campo (resultado de su proximidad al grupo cetónico que retira densidad electrónica) y más interesantemente, no tiene un protón en el carbono 2.

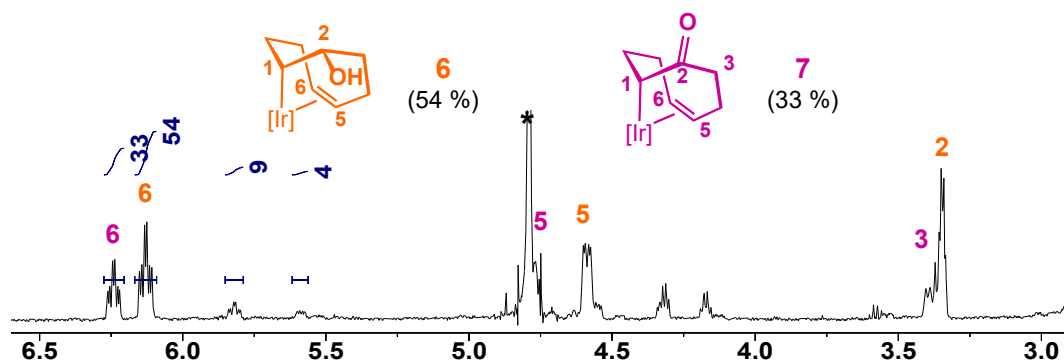


Figura 6. Espectro de ^1H RMN tras adicionar D_2O a una mezcla sólida de **4** y Hpic.

Adicionalmente, la cetona se caracterizó in situ a través del espectro $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -hmbc que se muestra en la figura 7. La señal a muy bajo campo ($\delta = 216.6$ ppm) en el espectro de ^{13}C se corresponde con el carbono cetónico, el cual da picos de correlación con los protones indicados, que efectivamente se encuentran a dos enlaces (1 y 3a) y a tres enlaces (4, 8a y 8b).

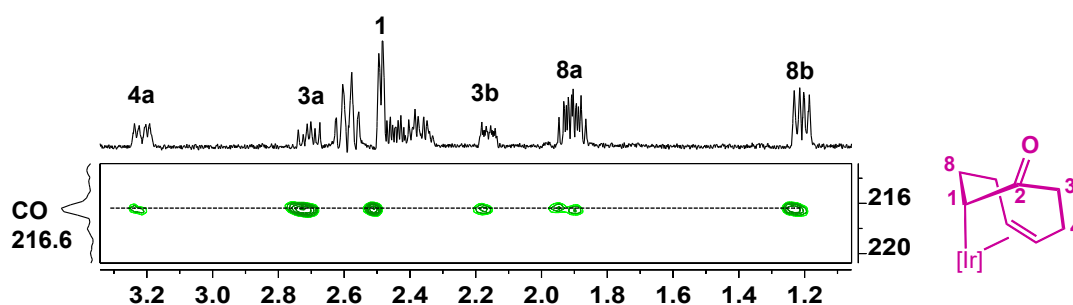


Figura 7. Espectro de $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -hmbc de la mezcla de reacción de **4** con una disolución de Hpic en D_2O . La traza horizontal se corresponde con el espectro ^1H -seltocsy irradiando al protón 8b.

Si la reacción se lleva a cabo utilizando como disolvente una mezcla de 400 μL de CD_3CO y 100 μL de D_2O el resultado de la reacción es una mezcla más compleja (véase parte experimental).

Con la idea de elucidar el origen del átomo de oxígeno en los complejos *endo*- $[\text{Ir}(\text{pic})_2(\text{HOC}_8\text{H}_{12})]$ (**6**) y $[\text{Ir}(\text{pic})_2(\text{OC}_8\text{H}_{11})]$ (**7**) se llevó a cabo la adición de una disolución de ácido picolínico en agua a una muestra sólida de $[\text{Ir}(\text{pic})(^{18}\text{O}_2)(\text{cod})]$ (**4**- ^{18}O) y la disolución resultante se analizó por espectroscopia de masas de alta resolución (HRMS).

Como revelan los picos encontrados y los calculados que se muestran en la figura 8 podemos concluir que el átomo de oxígeno en los dos complejos obtenidos es ^{18}O , y en consecuencia, se trata de los complejos *endo*- $[\text{Ir}(\text{pic})_2(\text{H}^{18}\text{OC}_8\text{H}_{12})]$ (**6**- ^{18}O) y $[\text{Ir}(\text{pic})_2(^{18}\text{OC}_8\text{H}_{11})]$ (**7**- ^{18}O).

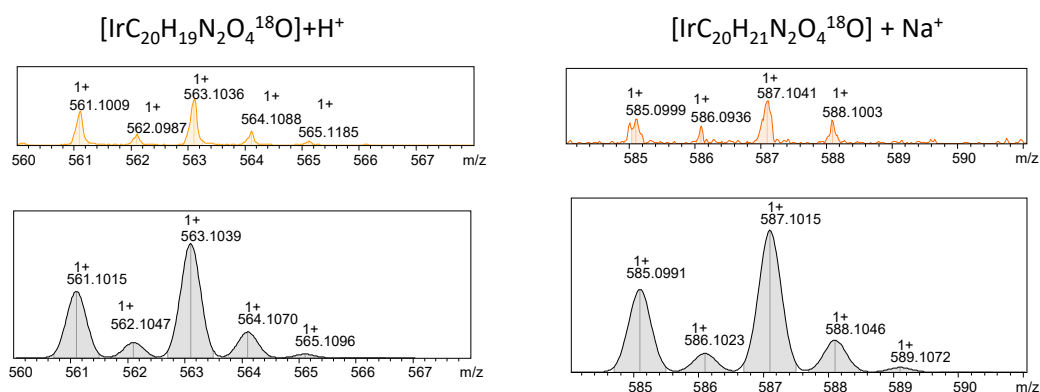


Figura 8. Espectros HRMS experimental (arriba) y calculado (abajo) de $[\text{Ir}(\text{pic})_2(^{18}\text{OC}_8\text{H}_{11})]$ (**7**- ^{18}O) (izquierda) y *endo*- $[\text{Ir}(\text{pic})_2(\text{H}^{18}\text{OC}_8\text{H}_{12})]$ (**6**- ^{18}O) (derecha).

En el caso del complejo *endo*- $[\text{Ir}(\text{pic})_2(\text{H}^{18}\text{OC}_8\text{H}_{12})]$ (**6**- ^{18}O) el error del pico $[\text{M} + \text{Na}]^+$ es de 2.6 mD mientras que el caso del complejo $[\text{Ir}(\text{pic})_2(^{18}\text{OC}_8\text{H}_{11})]$ (**7**- ^{18}O) el error en el pico $[\text{M} + \text{H}]^+$ es de 0.3 mD. Además, se ha verificado que los picos para el alcohol $[\text{Ir}(\text{pic})_2(\text{H}^{16}\text{OC}_8\text{H}_{12})]$ (**6**- ^{16}O) que son del mismo orden que los del complejo cetónico con ^{18}O dan un error mucho mayor.

Reacciones de $[\text{Ir}(\text{pic})(\text{O}_2)(\text{cod})]$ (**4**) en agua con *Hpic*

En primer lugar se analizó la posibilidad de que el peróxido complejo $[\text{Ir}(\text{pic})(\text{O}_2)(\text{cod})]$ (**4**) fuese protonado por el agua a pesar de su baja acidez. En este sentido, la simple disolución del peróxido complejo **4** en agua da lugar a la formación de una disolución verdosa que tras pasar por naranja termina de color amarillo en unos 5-10 min a temperatura ambiente.

Los datos de RMN del nuevo complejo formado indican que contiene un ligando picolinato y la diolefina cod intacta (figura 9).

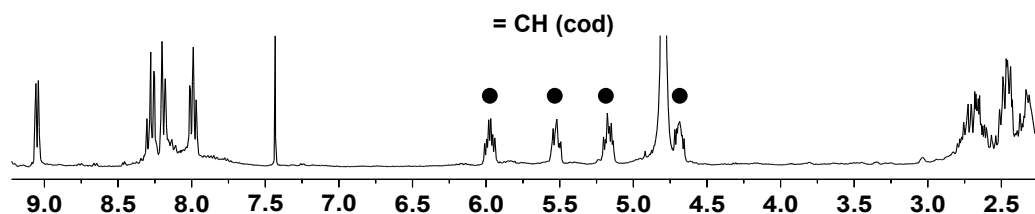
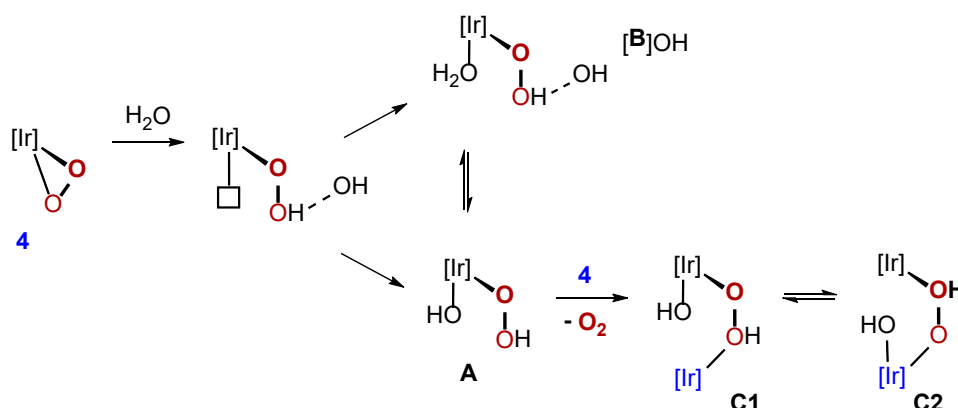


Figura 9. Región seleccionada del espectro de ^1H RMN correspondiente a la reacción $[\text{Ir}(\text{pic})(\text{O}_2)(\text{cod})]$ (**4**) con D_2O .

Aunque no sabemos qué hay exactamente en estas disoluciones, a la luz del espectro mostrado se pueden proponer algunas alternativas como las mostradas en el esquema 12.

En primer lugar sería de esperar que la interacción del peróxido complejo $[\text{Ir}(\text{pic})(\text{O}_2)(\text{cod})]$ (**4**) con agua resultase en la apertura del iridaciclo $\text{Ir}-\text{O}_2$ por protonación para dar lugar a un intermedio en el que el iridio tendría una vacante de coordinación. En dicha vacante podría coordinarse una molécula de agua para dar lugar a un complejo catiónico con los ligandos aquo e hidropéroxido $[\text{B}]\text{OH}$ o bien coordinarse el propio ligando hidropéroxido para formar el complejo neutro **A** con los ligandos hidropéroxido e hidróxido.



Esquema 12. Plausibles productos de la reacción de $[\text{Ir}(\text{pic})(\text{O}_2)(\text{cod})]$ (**4**) con agua. $[\text{Ir}] = \text{'Ir(pic)(cod)'$

Adicionalmente, es también factible pensar en reacciones de dimerización entre (por ejemplo) el complejo neutro de iridio(III) **A** y un peróxido complejo **4**, asociada a la eliminación de oxígeno que daría lugar a un complejo dinuclear de valencia mixta iridio(I)-iridio(III) con un ligando hidropéroxido puente por ejemplo. En este complejo, un equilibrio rápido asociado al paso del hidróxido de un iridio al otro haría que los dos ciclooctadienos (el unido al iridio en negro y el unido al iridio azul) fuesen equivalentes

Con la idea de obtener mayor información sobre la naturaleza de las especies en estas disoluciones se les hizo reaccionar con ácido picolínico, y se siguió la evolución de la mezcla de reacción por ^1H RMN. A los dos días el espectro de ^1H RMN ya permanece invariante y se muestra en la figura 10. En este caso el producto mayoritario de la reacción es el alcohol *endo*- $[\text{Ir}(\text{pic})_2(\text{HOC}_8\text{H}_{12})]$ (**6**) el cual está presente en un 78 %. El complejo que contiene la cetona

$[\text{Ir}(\text{pic})_2(\text{OC}_8\text{H}_{11})]$ (**7**) es muy minoritario (6 %) y se observó la formación de un nuevo producto que se identificó como el complejo catiónico de simetría de C_2 $[\text{Ir}(\text{pic})_2(\text{cod})]^+$ (**[8]⁺**).

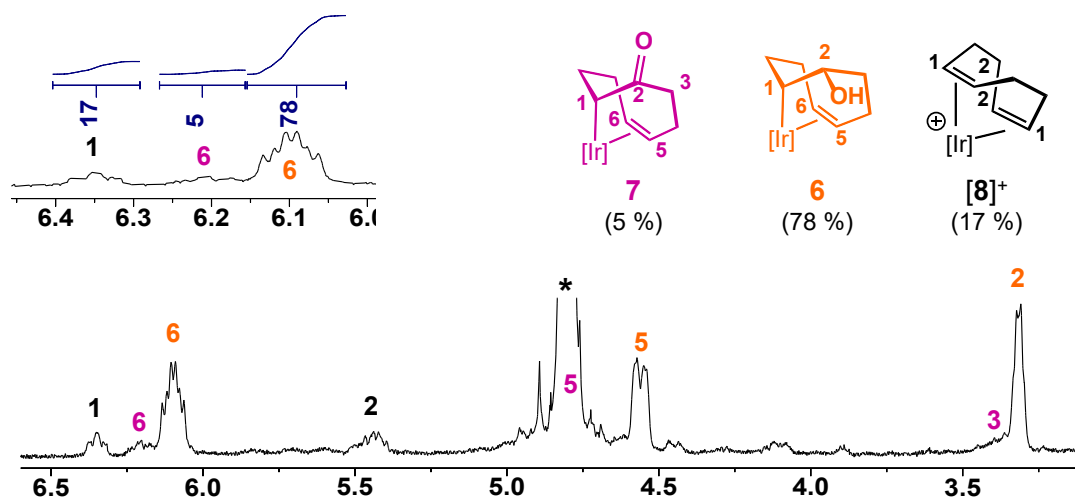


Figura 10. Región seleccionada del espectro de ^1H RMN de la reacción del peróxido complejo $[\text{Ir}(\text{pic})(\text{OOH})(\text{OH})(\text{cod})]$ (**8**) con ácido picolínico en D_2O .

El complejo catiónico había sido previamente preparado por el grupo como $[\text{Ir}(\text{pic})_2(\text{cod})]\text{BF}_4$ (**[8]BF₄**) por lo que se identificó por comparación de sus señales con las de muestras puras del mismo. La característica más relevante de su espectro es la presencia de una diolefina sin atacar que presenta seis señales (en lugar de doce): dos para los protones olefínicos, dos para los metilénicos *endo* y dos para los metilénicos *exo*.

Reacciones de $[\text{Ir}(\text{pic})(\text{O}_2)(\text{cod})]$ (**4**) en agua con HBF_4 y Kpic

El último ensayo realizado consistió en la reacción del hidropérido complejo $[\text{Ir}(\text{pic})(\text{OOH})(\text{OH})(\text{cod})]$ (**8**) (preparado por reacción de $[\text{Ir}(\text{pic})(\text{O}_2)(\text{cod})]$ (**4**) con agua) con HBF_4 y Kpic, de tal manera que el ácido picolínico se añade en dos pasos. La experiencia se llevó a cabo manteniendo $[\text{Ir}(\text{pic})(\text{O}_2)(\text{cod})]$ (**4**) en agua durante 30 min, a continuación se añadió HBF_4 y se dejó reaccionar durante 24 h y finalmente se añadió Kpic.

El espectro de ^1H RMN resultante tras 3 días de reacción (un fin de semana) con Kpic se muestra en la figura 11 y revela una mezcla de productos muy similar a la anterior donde de nuevo el producto mayoritario es el alcohol *endo*- $[\text{Ir}(\text{pic})_2(\text{HOC}_8\text{H}_{12})]$ (**6**, 77%). Los otros dos productos son la cetona **7** y el complejo catiónico **[9]⁺** si bien sus proporciones relativas están invertidas respecto de la reacción anterior.

En consecuencia, podemos indicar que la adición de ácido picolínico a disoluciones del peróxido $[\text{Ir}(\text{pic})(\text{O}_2)(\text{cod})]$ (**4**) en agua bien en un paso añadiendo Hpic o bien en dos pasos, añadiendo primero el protón y luego el picolinato conduce a resultados similares en lo que a la cantidad del alcohol *endo* se refiere por lo que podemos inferir que en la reacción con Hpic el primer paso es una reacción de protonación.

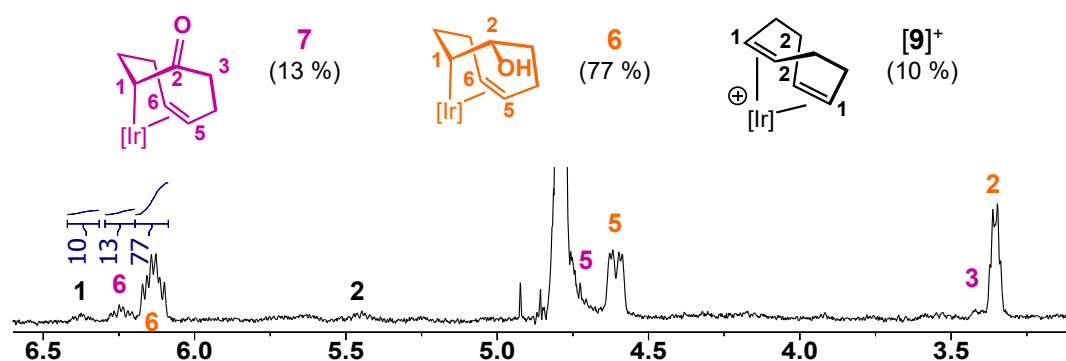


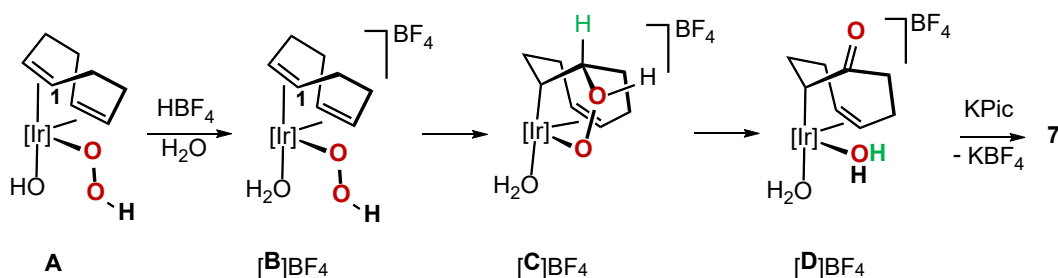
Figura 11. Región seleccionada del espectro de ^1H RMN de la reacción del hidropéroxido complejo $[\text{Ir}(\text{pic})(\text{OOH})(\text{OH})(\text{cod})]$ (**8**) con HBF_4 (24 h) y Kpic (3 días) en D_2O .

Comentarios sobre las reacciones $[\text{Ir}(\text{pic})(\text{O}_2)(\text{cod})]$ (**4**) en agua con ácido picolínico

El primer comentario de interés se relaciona con los productos de las reacciones, que son fundamentalmente el alcohol *endo* (**6**) y la cetona (**7**), lo cual pone de manifiesto que la estereoquímica *endo* (consecuencia de adiciones *syn*) tiene su origen en el peróxido complejo como pieza clave mientras que la estereoquímica *exo* (consecuencia de adiciones *anti*) se debe a la participación del redoxómero superóxido como se ha comentado en la introducción.

Respecto a los caminos de reacción que conducen al alcohol *endo*- $[\text{Ir}(\text{pic})_2(\text{HOC}_8\text{H}_{12})]$ (**6**) y a la cetona $[\text{Ir}(\text{pic})_2(\text{OC}_8\text{H}_{11})]$ (**7**) y aunque cualquier sugerencia quedará en el ámbito especulativo se han considerado un par de posibilidades.

En el caso del complejo cetónico $[\text{Ir}(\text{pic})_2(\text{OC}_8\text{H}_{11})]$ (**7**), una plausible secuencia de reacciones para su formación se recoge en el esquema 13, y considera que la especie responsable es el hidropéroxido/peróxido complejo $[\text{Ir}(\text{pic})(\text{cod})(\text{OOH})(\text{OH})]$ (**A**, esquema 12). El primer paso de la reacción implicaría la protonación del ligando hidróxido en **A** para dar lugar al intermedio catiónico $[\text{B}]\text{BF}_4$.



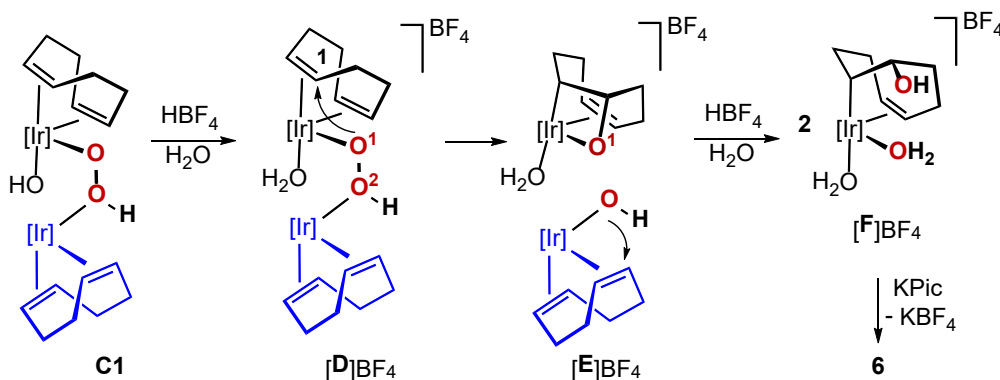
Esquema 13. Plausible secuencia de reacciones para la transformación de $[\text{Ir}(\text{pic})(\text{cod})(\text{OOH})(\text{OH})]$ (**A**) en $[\text{Ir}(\text{pic})_2(\text{OC}_8\text{H}_{11})]$ (**7**) en presencia de HBF_4 y KPic . $[\text{Ir}] = \text{'Ir(pic)'}^+$

Estas especies catiónicas de iridio(III) son susceptibles de experimentar ataques nucleofílicos, por lo que el intermedio $[\text{B}]\text{BF}_4$ podría evolucionar al 1-irida-2,3-dioxoleno $[\text{C}]\text{BF}_4$ a través del ataque nucleofílico de hidropéroxido a la olefina. Sobre este intermedio, la migración del hidrógeno marcado en verde al oxígeno unido al iridio asociada a la ruptura del

enlace O–O conduciría al intermedio cetónico catiónico $[D]BF_4$ el cual por reacción con KPic daría lugar a **7**.

Desde una perspectiva conceptual, la ruptura del enlace O–O asociada a la eliminación de agua en la formación de $[D]BF_4$ se lleva a cabo mediante la participación de dos protones (uno proporcionado por el HBF_4 y el otro proveniente del propio cod) y de los dos electrones derivados de la formación del enlace C=O.

Para el caso del alcohol *endo*- $[Ir(pic)_2(HOC_8H_{12})]$ (**6**) la especie responsable de su formación podría ser uno de los complejos dinucleares de valencia mixta mostrados en el esquema 12, por ejemplo **C1**. Al igual que en el caso anterior, la reacción con el primer HBF_4 causaría la protonación del hidróxido para dar el complejo catiónico $[D]BF_4$. Sobre este complejo podría tener lugar el ataque nucleofílico del oxígeno marcado como O1 al carbono olefínico C1, ya que el otro oxígeno (O2) no estaría disponible al estar coordinado al centro de iridio(I) marcado en azul. Este ataque estaría asociado a la ruptura del enlace O–O y daría lugar a una especie iridaoxetano de iridio(III) neutra (en negro) y un hidróxido catiónico de iridio(III) sobre el que tendría lugar el ataque endo del hidróxido a la olefina.



Esquema 14. Plausible secuencia de reacciones para la transformación de $[Ir(pic)(cod)(OOH)(OH)-Ir(pic)(cod)]$ (**C1**) en *endo*- $[Ir(pic)_2(HOC_8H_{12})]$ (**6**) en presencia de HBF_4 y KPic. [Ir] = 'Ir(pic)'

La protonación del iridaoxetano y la coordinación de agua en las vacantes de coordinación daría lugar a $[F]BF_4$ que por reacción con KPic daría lugar al alcohol *endo*.

En ambos escenarios (esquemas 13 y 14) los productos oxigenados presentarían el átomo de oxígeno como ^{18}O (en el caso de utilizar $4\text{-}^{18}O$ como producto de partida), tal y como se ha comprobado experimentalmente en los estudios de HRMS (véase arriba).

IV. PARTE EXPERIMENTAL

Materiales y métodos.

La mayor parte de las manipulaciones fueron llevadas a cabo bajo atmósfera de argón utilizando técnicas de Schlenk, tanto a escala preparativa como para la preparación de las muestras de RMN. Los disolventes se utilizaron directamente, secos y bajo atmósfera de argón, del sistema purificador de disolventes (SPS) modelo MB-SPS-800 de MBRAUN. El ácido picolínico se adquirió de Sigma-Aldrich y se utilizó sin posterior purificación. Las reacciones de oxigenación se llevaron a cabo con $^{16}\text{O}_2$ Premier (99.995 %) distribuido por Carburos Metálicos ($\text{H}_2\text{O} < 3$ ppm; $\text{CO}+\text{CO}_2 < 0.1$ ppm) y $^{18}\text{O}_2$ (97 %) de Sigma-Aldrich. Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de ^1H se han realizado en un espectrómetro Bruker AV-300 (300.13 MHz). Los desplazamientos químicos están expresados en ppm y referenciados respecto de la señal de SiMe_4 (mediante la señal residual del disolvente) (^1H). Los experimentos bidimensionales $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -cosy, así como los experimentos nOe selectivos (selnOe) y tocsy selectivos (seltocsy) se realizaron utilizando los programas estándar de Bruker. Los espectros de masas de alta resolución (HRMS) se registraron en un espectrómetro Bruker Microtof-Q (ESI^+).

Preparación de los complejos.

Síntesis de $[\{\text{Ir}(\mu\text{-Cl})(\text{cod})\}_2]$ (1) a partir IrCl_3 ²⁴

En un matraz de dos bocas de 250 mL que contenía el sólido $\text{IrCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ (10.00 g) de 53% en peso de iridio se le añadió ácido clorhídrico (10 mL) del 37% y se calentó hasta la completa disolución del sólido dando una disolución verde-rojiza intensa. El disolvente se evaporó a vacío y el residuo se disolvió en agua (60 mL), se le añadió isopropanol (23 mL) y la mezcla se desoxigenó. A esta mezcla se le añadió 1,5-ciclooctadieno (5 mL) y se mantuvo a reflujo durante 24 horas. La suspensión roja resultante se enfrió a temperatura ambiente bajo argón y se le añadió lentamente carbonato de sodio (2520 mg) sólido. Una vez acabado el desprendimiento de gas (CO_2) se decantó el disolvente. El sólido rojo aceitoso se lavó con agua (15 mL) y después con metanol frío (3x15 mL), lo que produjo la solidificación del mismo. Este sólido se separó por filtración al aire, se lavó con metanol frío y se secó al aire. Rendimiento: 8.40 g (91 %).

Síntesis de $[\{\text{Ir}(\mu\text{-OMe})(\text{cod})\}_2]$ (2)

A un tubo de Schlenk de 100 mL que contenía el sólido rojo $[\{\text{Ir}(\mu\text{-Cl})(\text{cod})\}_2]$ (2.10 g, 6.25 mmol) se le añadió una disolución 0.49 M de KOH/MeOH (13 mL, 6.25 mmol) y después diclorometano (10 mL) bajo atmósfera inerte a temperatura ambiente. Se agitó y se dejó reaccionar hasta obtener una disolución amarilla. Acabada la reacción, la suspensión amarilla resultante se llevó a sequedad, se añadió diclorometano (20 mL) y bajo atmósfera inerte se filtró sobre kieselguhr para eliminar el KCl formado. La disolución resultante se concentró hasta unos 5 mL y la adición de metanol (20 mL) completó la cristalización del producto. La disolución se decantó y el sólido se secó a vacío. Rendimiento: 1.74 g (84 %).

Síntesis de $[\text{Ir}(\text{pic})(\text{cod})]$ (3)

A un tubo de Schlenk de 100 mL que contenía el sólido amarillo $[\text{Ir}(\mu\text{-OMe})(\text{cod})]_2$ (532.5 mg, 1.61 mmol) se le añadió ácido picolínico (208.9 mg, 1.70 mmol) y después THF (5 mL) bajo atmósfera inerte a temperatura ambiente. Se llevó a sequedad para evaporar los compuestos volátiles y el residuo se lavó con éter etílico (2x10 mL). Se separó mediante decantación y el sólido rojo se secó a vacío. Rendimiento: 586.3 mg (86 %).

Síntesis de $[\text{Ir}(\text{pic})(\text{O}_2)(\text{cod})]$ (4)

A un tubo de Schlenk que contenía una suspensión roja de $[\text{Ir}(\text{pic})(\text{cod})]$ (289.0 mg, 0.68 mmol) en tolueno (3 mL) se le añadió 4-metilpiridina (67 μL , 0.70 mmol) y se agitó bajo atmósfera inerte a temperatura ambiente. Después fue sometido a una atmósfera de oxígeno mediante el uso de un globo y se dejó reaccionando 1 hora y 30 minutos. Se observó que durante la reacción el sólido rojo inicial tomaba un color más claro, obteniéndose así una suspensión de color marrón claro. Una vez acabada la reacción se centrifugó y se separaron el sólido y el líquido por decantación. Se lavó el sólido con hexano (2x2 mL) y se secó al aire. Rendimiento: 289.0 mg (80 %).

Reacción de $[\text{Ir}(\text{pic})(\text{O}_2)(\text{cod})]$ (4) y Hpic en agua

A un tubo de RMN que contenía una mezcla sólida de $[\text{Ir}(\text{pic})(\text{O}_2)(\text{cod})]$ (11.9 mg, 0.026 mmol) y Hpic (2.8 mg, 0.023 mmol) se le añadió D_2O (0.5 mL). Se agitó y se obtuvo una disolución de color marrón-verdosa. Se dejó 5 minutos y se realizó el seguimiento por RMN (véase figura 6).

Reacción de $[\text{Ir}(\text{pic})(\text{O}_2)(\text{cod})]$ (4) con disolución de Hpic/ D_2O

A un tubo de RMN que contenía el sólido beige $[\text{Ir}(\text{pic})(\text{O}_2)(\text{cod})]$ (10.4 mg, 0.023 mmol) se le adicionó una disolución previamente preparada compuesta por Hpic (3.2 mg, 0.026 mmol) y D_2O (0.5 mL). Se realizó el seguimiento por RMN y es el mostrado en la figura 12.

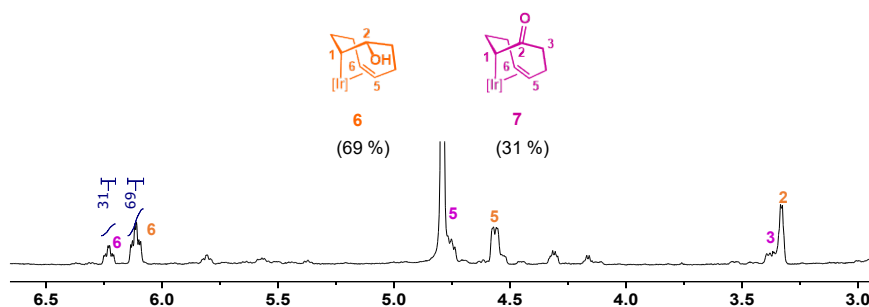


Figura 12. Región seleccionada del espectro de ^1H RMN de la reacción del $[\text{Ir}(\text{pic})(^{18}\text{O}_2)(\text{cod})]$ (**4- ^{18}O**) con la disolución Hpic/ D_2O .

Se ha obtenido un espectro análogo al de la figura 6, que corresponde al ensayo donde se añadió agua a una mezcla sólida que contenía cantidades equimoleculares de $[\text{Ir}(\text{pic})(\text{O}_2)(\text{cod})]$ (**4**) y Hpic. Se observa que el alcohol de configuración *endo* (69%) es el producto mayoritario mientras que la cetona (31%) es el minoritario.

Reacción de $[\text{Ir}(\text{pic})(^{18}\text{O}_2)(\text{cod})]$ ($4\text{-}^{18}\text{O}$) con disolución de Hpic/400 μL CD_3CO /100 μL D_2O

A un tubo de RMN que contenía el sólido beige $[\text{Ir}(\text{pic})(^{18}\text{O}_2)(\text{cod})]$ (11.8 mg, 0.026 mmol) se le añadió una disolución que contenía Hpic (3.2 mg, 0.026 mmol) con D_2O (100 μL) y CD_3CO (400 μL). Se dejó 30 minutos y se realizó el seguimiento por RMN. Al día siguiente el espectro de ^1H RMN ya permanecía invariante y es el mostrado en la figura 13.

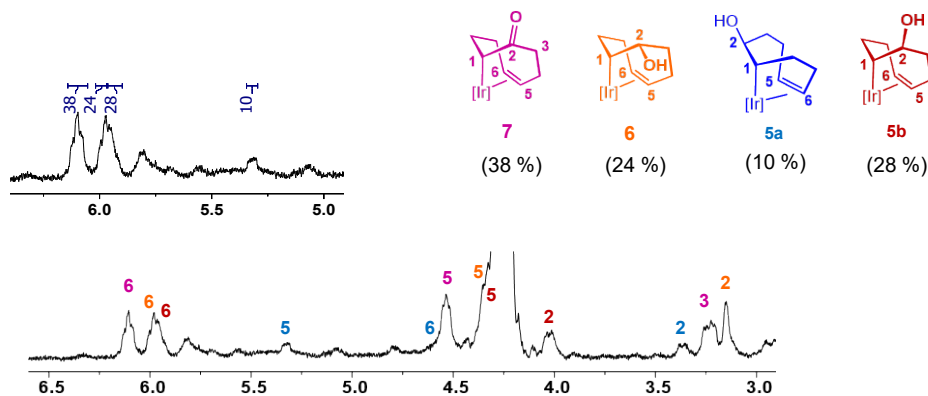


Figura 13. Región seleccionada del espectro de ^1H RMN de la reacción del $[\text{Ir}(\text{pic})(^{18}\text{O}_2)(\text{cod})]$ ($4\text{-}^{18}\text{O}$) con la disolución Hpic/ D_2O / CD_3CO .

En este caso no hay un producto mayoritario que destaque sobre los demás. Se observa que se ha obtenido una mezcla de productos que contiene $[\text{Ir}(\text{pic})_2(\text{OC}_8\text{H}_{11})]$ (**7**), el alcohol *endo*- $[\text{Ir}(\text{pic})_2(\text{HOC}_8\text{H}_{12})]$ (**6**) y los complejos *exo*- $[\text{Ir}(\text{pic})_2(\text{HOC}_8\text{H}_{12})]$ (**5a/5b**).

Reacción de $[\text{Ir}(\text{pic})(^{18}\text{O}_2)(\text{cod})]$ ($4\text{-}^{18}\text{O}$) con disolución de Hpic/500 μL D_2O

A un tubo de RMN que contenía el sólido beige $[\text{Ir}(\text{pic})(^{18}\text{O}_2)(\text{cod})]$ (11.4 mg, 0.025 mmol) se le añadió una disolución que contenía Hpic (3.1 mg, 0.025 mmol) con D_2O (500 μL). Se dejó 1 hora y se realizó el seguimiento por RMN y por HRMS. Al día siguiente el espectro de ^1H RMN ya permanecía invariante y es el mostrado en la figura 14.

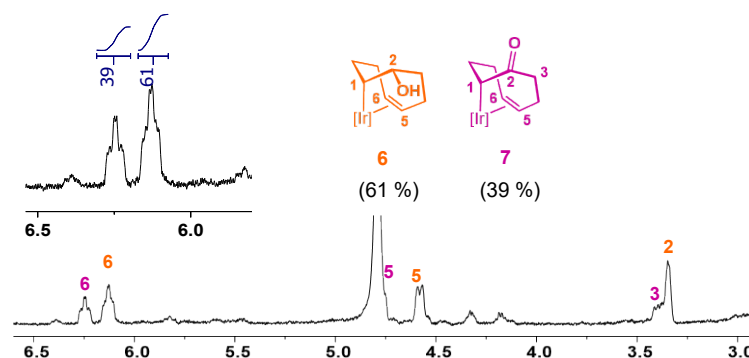


Figura 14. Región seleccionada del espectro de ^1H RMN de la reacción del $[\text{Ir}(\text{pic})(^{18}\text{O}_2)(\text{cod})]$ ($4\text{-}^{18}\text{O}$) con la disolución ácido picolínico/ D_2O .

Se ha obtenido un espectro análogo al de las figuras 6 y 12. Se observa que el alcohol de configuración *endo* (61%) es el producto mayoritario mientras que la cetona (39%) es el minoritario.

Reacción de $[\text{Ir}(\text{pic})(\text{O}_2)(\text{cod})]$ (4) en agua con Hpic

A un tubo de RMN que contenía el sólido beige $[\text{Ir}(\text{pic})(\text{O}_2)(\text{cod})]$ (10.8 mg, 0.024 mmol) se le añadió D_2O (0.5 mL), tomando la disolución un color amarillo-verdoso. Se dejó 10 minutos y se realizó el seguimiento por RMN (véase figura 9). A los 5 minutos se le adicionó Hpic (3.5 mg, 0.028 mmol) y se realizó el seguimiento por RMN (véase figura 10).

Reacción de $[\text{Ir}(\text{pic})(\text{O}_2)(\text{cod})]$ (4) en agua con HBF_4 y Kpic

A un tubo de RMN que contenía el sólido beige $[\text{Ir}(\text{pic})(\text{O}_2)(\text{cod})]$ (10.2 mg, 0.022 mmol) se le añadió D_2O (0.5 mL), tomando la disolución un color amarillo-verdoso. Se dejó reaccionar durante 30 minutos y se realizó el seguimiento por RMN. A los 30 minutos se adicionó HBF_4 (1.5 μL , 0.022 mmol), pasando la disolución a un color amarillo claro. Se dejó 4 horas y se realizó el seguimiento por RMN, que se muestra en el espectro de la figura 15 y de donde se concluye que la reacción aún no había acabado.

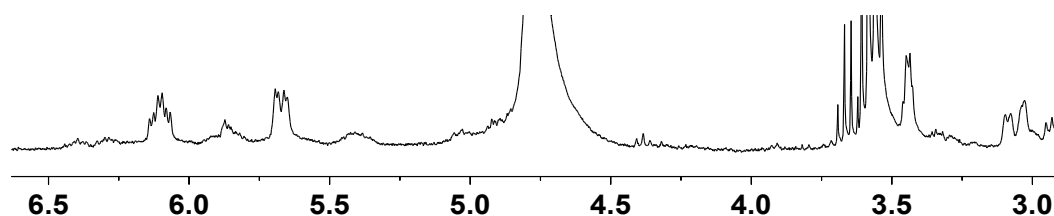


Figura 15. Región seleccionada del espectro de ^1H RMN correspondiente a la reacción $[\text{Ir}(\text{pic})(\text{O}_2)(\text{cod})]$ (4)/ D_2O con HBF_4 .

24 horas después se añadió Kpic (3.8 mg, 0.024 mmol) y se dejó 3 días. Se realizó el seguimiento por RMN (véase figura 11).

V. CONCLUSIONES

De los resultados anteriormente comentados podemos extraer las siguientes conclusiones:

1. La sustitución benceno por tolueno en la síntesis del $[\text{Ir}(\text{pic})(\text{O}_2)(\text{cod})]$ no altera el producto, por lo que es una vía adecuada y más segura para obtener dicho complejo.
2. En las reacciones $[\text{Ir}(\text{pic})(\text{O}_2)(\text{cod})]$ en agua con ácido picolínico se forman fundamentalmente los productos *endo*- $[\text{Ir}(\text{pic})_2(\text{HOC}_8\text{H}_{12})]$ y $[\text{Ir}(\text{pic})_2(\text{OC}_8\text{H}_{11})]$. Esto indica que la estereoquímica *endo* (consecuencia de adiciones *syn*) tiene su origen en el peróxido complejo. En el caso de la cetona la especie responsable podría ser el hidroperoxido/peróxido complejo $[\text{Ir}(\text{pic})(\text{cod})(\text{OOH})(\text{OH})]$, mientras que en el alcohol *endo* la especie responsable sería un complejo dinuclear de valencia mixta.
3. El estudio por HRMS con oxígeno isotópicamente marcado indica que los dos complejos obtenidos son *endo*- $[\text{Ir}(\text{pic})_2(\text{H}^{18}\text{OC}_8\text{H}_{12})]$ y $[\text{Ir}(\text{pic})_2(^{18}\text{OC}_8\text{H}_{11})]$, lo que significa que estas reacciones se producen por mecanismos de esfera interna.
4. En las reacciones $[\text{Ir}(\text{pic})(\text{O}_2)(\text{cod})]$ en agua con ácido picolínico la proporción de agua utilizada influye en los resultados. Cuando el complejo reacciona con una disolución compuesta por Hpic, CD_3CO y D_2O se obtiene una mezcla de productos que contiene $[\text{Ir}(\text{pic})_2(\text{OC}_8\text{H}_{11})]$, *exo*- y *endo*- $[\text{Ir}(\text{pic})_2(\text{HOC}_8\text{H}_{12})]$, donde no hay uno mayoritario que destaque sobre los demás. Sin embargo, cuando se realiza esta misma reacción sustituyendo CD_3CO por D_2O se forman el alcohol *endo* y la cetona, no hay complejos *exo*. Se concluye que la formación de productos *endo* está favorecida cuando se emplea una cantidad mayor de agua.
5. El orden en el que se añaden los reactivos influye en la formación de los productos. Cuando al complejo $[\text{Ir}(\text{pic})(\text{O}_2)(\text{cod})]$ se le añade primero el ácido picolínico y luego agua, se tiene como producto mayoritario el alcohol de configuración *endo* (54 %) y como minoritario la cetona (33 %). Sin embargo, cuando primero se adiciona el agua y después el Hpic se ha comprobado que se obtienen tres productos distintos: el alcohol de configuración *endo* (78 %), el complejo catiónico $[\text{Ir}(\text{pic})_2(\text{cod})]^+$ (17 %) y la cetona en una cantidad muy minoritaria (6%).
6. Al comparar la adición al $[\text{Ir}(\text{pic})(\text{O}_2)(\text{cod})]$ en agua de ácido picolínico en un único paso (Hpic) con la adición en dos pasos (primero HBF_4 y luego Kpic) se observa que se tienen resultados similares. De esta forma se deduce que en la reacción con Hpic el primer paso que tiene lugar es el de la protonación.

VI. BIBLIOGRAFÍA

- 1 de Bruin, B.; Budzelaar, P. H. M.; Gal, A. W. Functional Models for Rhodium-Mediated Olefin- Oxygenation Catalysis. *Angew. Chem. Int.Ed.* **2004**, *43*, 4142–4157.
- 2 Vollhardt, K. P. C.; Schore, N. E. *Química Orgánica*. Omega, 2008.
- 3 Voge, H. H.; Adams, C. R. Catalytic Oxidation of Olefins; 1967; pp 151–221.
- 4 Boisvert, L.; Goldberg, K. I. Reactions of Late Transition Metal Complexes with Molecular Oxygen. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 899–910.
- 5 Garcia-Bosch, I.; Ribas, X.; Costas, M. Well-Defined Heterometallic and Unsymmetric M₂O₂ Complexes Arising from Binding and Activation of O₂. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, 179–187.
- 6 Ray, K.; Pfaff, F. F.; Wang, B.; Nam, W. Status of Reactive Non-Heme Metal–Oxygen Intermediates in Chemical and Enzymatic Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 13942–13958.
- 7 Wathier, M.; Love, J. A. Hydroelementation of Unsaturated C–C Bonds Catalyzed by Metal Scorpionate Complexes. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2016**, 2391–2402.
- 8 Iglesias, M. Mecanismos de esfera externa en reacciones de hidrosililación catalítica. *Rev. la Acad. Ciencias Exactas, Físicas, Químicas y Nat. Zaragoza.* **2015**, *70*, 39–57.
- 9 Chai, H.; Cao, Q.; Dornan, L. M.; Hughes, N. L.; Brown, C. L.; Nockemann, P.; Li, J.; Muldoon, M. J. Cationic Palladium(II) Complexes for Catalytic Wacker-Type Oxidation of Styrenes to Ketones Using O₂ as the Sole Oxidant. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2017**, *47*, 5604–5608.
- 10 Takacs, J.; Jiang, X. The Wacker Reaction and Related Alkene Oxidation Reactions. *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7* (4), 369–396.
- 11 Walker, K. L.; Dornan, L. M.; Zare, R. N.; Waymouth, R. M.; Muldoon, M. J. Mechanism of Catalytic Oxidation of Styrenes with Hydrogen Peroxide in the Presence of Cationic Palladium(II) Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (36), 12495–12503.
- 12 Wickens, Z. K.; Skakuj, K.; Morandi, B.; Grubbs, R. H. Catalyst-controlled wacker-type oxidation: Facile access to functionalized aldehydes. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (3), 890–893.
- 13 Mitsudome, T.; Yoshida, S.; Mizugaki, T.; Jitsukawa, K.; Kaneda, K. Highly atom-efficient oxidation of electron-deficient internal olefins to ketones using a palladium catalyst. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52* (23), 5961–5964.
- 14 Stirling, A.; Nair, N. N.; Lledós, A.; Ujaque, G. Challenges in modelling homogeneous catalysis: New answers from ab initio molecular dynamics to the controversy over the Wacker process. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43* (14), 4940–4952.
- 15 Woerpel, K. A.; Bergman, R. G. Synthesis and reactivity of an iridium hydroxo complex. Insertion of ethylene into a metal-oxygen bond. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7888–7889.
- 16 Ghatak, T.; Sarkar, M.; Dinda, S.; Dutta, I.; Rahaman, S. M. W.; Bera, J. K. Olefin Oxygenation by Water on an Iridium Center. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 6168–6171.
- 17 Frazier, J. F.; Anderson, F. E.; Clark, R.; Merola, J. S. Addition of carbanions to tris(trimethylphosphine)(cyclooctadiene)iridium(I) chloride: three different modes of reaction depending on the nature of the carbanion. *Inorg. Chim. Acta* **1994**, *222*, 135–143.

- 18 Mestroni, G.; Zassinovich, G.; Camus, A. Cationic Ir(I) complexes with bipyridine and phenanthroline. Nucleophilic attack on unsaturated co-ordinated ligands. *Inorg. Nucl. Chem. Lett.* **1975**, 11, 359–362.
- 19 Hauger, B.E.; Huffman, J. C.; Caulton, K. G. Alkoxide Attack on Coordinated Olefin Can Be Reversible. *Organometallics* **1996**, 15, 1856–1864.
- 20 Abril, P.; del Río, M. P.; López, J. A.; Ciriano, M. A.; Tejel, C. Inner-Sphere Oxygen Activation Promoting Outer-Sphere Nucleophilic Attack on Olefins. *Chem.Eur.J.* **2019**, 25, 14546–14554.
- 21 Smith, M. T. Advances in Understanding Benzene Health Effects and Susceptibility. *Annu. Rev. Public Health* **2010**, 31 (1), 133–148.
- 22 Forni, A.; Pacifco, E.; Limonta, A. Chromosome Studies in Workers Exposed to Benzene or Toluene or Both. *Arch. Environ. Heal. An Int. J.* **1971**, 22 (3), 373–378.
- 23 del Río, M. P.; Abril, P.; López, J. A.; Sodupe, M.; Lledós, A.; Ciriano, M. A.; Tejel, C. Activating a Peroxo Ligand for C–O Bond Formation. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58 (10), 3037–3041.
- 24 Herde J. L.; Lambert J. C.; Senoff. C. V. Cyclooctene and 1.5-Cyclooctadiene Complexes of Iridium(I); *W.parshall, G., Ed.*; **1974**, Vol. XV.